

Citation 2 (JP S63-14724A)

## **SPECIFICATION**

### TITLE OF INVENTION

Prazosin Formulation

### CLAIMS

A prazosin formulation containing crystalline prazosin and an enteric base (excluding acrylic resin).

### DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

The present invention relates to a novel prazosin formulation.

Prazosin exhibits activity against a circulatory system, namely, an activity of dilating peripheral vessels to reduce peripheral resistance and to lower blood pressure. Prazosin is usually used in the hydrochloride form to treat hypertension. A therapeutic effect of a drug which acts against a circulatory system is closely related to its blood level. However, when a prazosin hydrochloride aqueous solution (2mg/100ml) is orally administered to a human, the maximum blood level (Cmax) is known to be 21.1ng/ml, and the time to reach the maximum blood level (Tmax) is known to be 1.2 hr. Prazosin hydrochloride is a water-insoluble drug, and requires water of 10L or more to be dissolved (at 20°C). JP 60-4188A shows that there are a plurality of crystal forms of prazosin hydrochloride. Namely, they are  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -forms, and an anhydrous form which contain water in an amount of about 1.5% or less, and a hydrate form which contains water in an amount of 4% or

more, as well as prazosin hydrochloride methanolate. Further, the patent document shows that, among the crystal forms, only the  $\alpha$ -form which has a relatively high solubility can be used for preparing an ordinary tablet or an injection, since the other crystal forms have a problem relating to solubility and so on. However, the  $\alpha$ -form gradually adsorbs moisture to change into the hydrate form which is stable and has a low solubility. Thus, the formulation has a problem that the formulation cannot maintain the good solubility of prazosin hydrochloride.

The present inventor conducted a study to develop a formulation showing enhanced solubility and improved bioavailability of prazosin, and found that a prazosin formulation showing good solubility can be obtained by compounding prazosin and a certain type of base in the formulation (see Japanese applications S60-61935 and S60-65060). Additionally, as a result of a further study, the present inventors surprisingly found that a prazosin formulation having solubility of prazosin which is better than that of the  $\alpha$ -form of prazosin hydrochloride can be obtained by compounding crystalline prazosin, e.g. its hydrochloride, with a certain type of enteric base, regardless of the kind of the crystal form of prazosin used.

The present invention relates to a prazosin formulation containing crystalline prazosin and an enteric base (excluding acrylic resin).

The prazosin formulation of the present invention is characterized in that the formulation shows a high dissolution rate of prazosin, good absorption of prazosin from gastrointestinal tract, a large area under the blood

concentration-time curve (AUC), and improved bioavailability.

Preferably, prazosin is used as its hydrochloride. However, prazosin may be used as its inorganic acid salt such as hydrobromide or hydroiodide, or as a free base. If prazosin hydrochloride is used, the hydrochloride may be in any crystal form such as  $\alpha$ -,  $\beta$ -, or  $\gamma$ -form, or may be a mixture of two or more of these forms. These salts and crystal forms are preferably used as fine powder having a average diameter of  $100\mu$  or less, especially of  $30\mu$  or less. Crystalline prazosin and noncrystalline prazosin differ in their X-ray diffraction pattern and thermal behavior. Accordingly, these can be differentiated from each other by use of X-ray diffraction pattern or thermal analysis.

Fine powder of prazosin hydrochloride can be obtained by frictionally pulverizing crystalline prazosin hydrochloride using a ball mill, a jet mill, a vibratory ball mill, or a grinder. In pulverizing, it is possible to reduce adhesion or agglomeration of the generated powder, by use of, for example, calcium lactate, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, or talc.

The enteric base which can be used in the present invention is a macromolecule substance which can form a film in an organic solvent, and which is pH dependent; the macromolecule is usually water-insoluble but can be dissolved at a pH of 4.5 or more. Examples of the macromolecule substance include, for example, shellac, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP, manufactured by Shin-Etsu Chemical CO.,

Ltd.), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS, manufactured by Shin-Etsu Chemical CO., Ltd.), and carboxymethylethylcellulose (CMEC, manufactured by Freund Corporation).

In preparing the formulation of the present invention, for example, an enteric base is processed to a powder or solution, to be added to a fine powder of prazosin hydrochloride, and mixed. During the preparation, a nonionic surfactant, an excipient, an disintegrant, a colorant, a corrigent, a flavoring agent, etc. can be added, as appropriate. The mixing can be carried out by use of a mortar, a V-shape mixer, a cone mixer, etc, in accordance with conventional methods. If prazosin and an enteric base are mixed and ground for a long time to produce a prazosin formulation, the dissolution of prazosin from the formulation tends to enhance, and the blood level of prazosin tends to be sustained.

The compounding ratio of prazosin to an enteric base is 1:0.05-50, and preferably, 1:0.1-20, by weight. If a compounding rate of an enteric base is lower than these ratios, the base interacts with prazosin so weakly that solubility and bioavailability of prazosin will not be sufficiently enhanced. Further, even when the compounding ratio is higher than those ratios stated above, no special effect can be obtained. The higher compounding ratio is economically disadvantageous since the amount of an enteric base is increased.

Thus obtained mixture can be used as it is. Alternatively, a binder, a disintegrant, a lubricant, etc. can be added to the mixture to produce fine granules,

granules, hard capsules, tablets, and so on.

As an excipient, for example, lactose, saccharose, sucrose, crystalline cellulose, starch, etc. are preferable. Additionally, as a binder, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, gum acacia, etc. are preferable. When preparing fine granules and granules, a binder is preferably added in solution or powder form, and granulated. As for a granulation method, extrusion granulation, crushing granulation, dry granulation, TENDO (rolling) granulation, spray granulation, fluid bed granulation, etc. can be used.

The formulation of the present invention enables prompt increase in the blood level of prazosin, large AUC of prazosin, and a significantly improved bioavailability of prazosin.

The term "part" used in the following examples means a part by weight.

Example 1

Prazosin hydrochloride (anhydrous)	1 part
Carboxymethylethylcellulose	10 parts
Lactose	81 parts
Crystalline cellulose	6 parts

The components referred to above were placed in a vertical granulator (Fuji Industrial company) to produce a mixed powder. To this powder, 40 parts of a 5% hydroxypropylcellulose aqueous solution was added, mixed, and granulated, before drying. As a result, granules were obtained.

### Example 2

Prazosin hydrochloride (anhydrous)	1 part
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	5 parts
Tween 80	0.25 parts
Lactose	86 parts
Crystalline cellulose	6 parts

These components were processed, as in Example 1, to produce a mixed powder. To this powder, 40 parts of a 5% hydroxypropylmethylcellulose aqueous solution was added, mixed, and granulated, before drying. As a result, granules were obtained.

### Example 3

Prazosin hydrochloride (anhydrous)	1 part
Lactose	83 parts
Crystalline cellulose	6 parts

These components were placed in a mixer to produce a mixed powder. To this powder, 10 parts of a hydroxypropylmethylcellulose phthalate solution in ethanol was added, mixed, and granuled, before drying. As a result, granules were obtained.

### Comparative example

Prazosin hydrochloride (anhydrous)	1 part
Lactose	90 parts
Crystalline cellulose	4 parts
Carbosymethylcellulose	3 parts

To a mixed powder of these components, 40 parts of a 5% hydroxypropylcellulose aqueous solution was added, mixed,

and granulated using an extrusion granulator, before drying. As a result, granules were obtained.

#### Test example 1

Dissolution tests were conducted using the formulations of the present invention, the formulation of the comparative example, and crystal of prazosin hydrochloride. As the crystal, the  $\alpha$ -form having an average diameter less than  $20\mu$  was used. 20mg of the crystal was filled into each of No. 2 capsules, and the capsules were used for the test. Further, the granules obtained in Examples 1, 2 or 3, or in the comparative example were sieved using a sieve of 32 mesh, and about 200 mg of the resulting powder was filled into each of No. 2 capsules, to produce hard capsules containing prazosin hydrochloride in an amount of 2mg per capsule. The capsules obtained using the formulations of Examples 1, 2, and 3, and the comparative example were designated as formulations A, B, and C and comparative formulation P, respectively.

The dissolution test was conducted in accordance with "dissolution test method/No. 2 method (rotating paddle method)" described in Japanese Pharmacopoeia 10. Namely, to a vessel, 200 ml of a JP No. 2 solution and a sample in such an amount that corresponds to 20 mg of prazosin hydrochloride, the resultant mixture was stirred with a stirring blade, and maintained at  $37^{\circ}\text{C}$ . The amount of prazosin hydrochloride dissolved from the sample was determined at certain time points using UV absorbance method. The results are shown in Table 1. It can be recognized from the table that dissolution from the

formulations A, B, and C of the present invention was faster than that from the comparative formulation P and the crystal, and that the amounts of prazosin dissolved from the formulations of the present invention were large.

Table 1

Time (min)	Dissolution amount (ug/ml)				
	Formulation A present invention	Formulation B present invention	Formulation C present invention	Comparative formulation P	$\alpha$ -form
5	86	59	79	39	21
10	84	61	74	39	23
30	84	61	73	34	29
60	81	60	71	35	33

#### Test example 2

The formulation A or B, or the comparative formulation P was orally administered to a beagle having a body weight of about 10kg in such an amount that corresponds to 2mg of prazosin hydrochloride per body, and the blood levels of the drug (ng/ml) were determined by use of HPLC method. The results are shown in Table 2. From the results, it can be recognized that prazosin blood levels obtained when administering the formulation A or B of the present invention were increased very promptly as compared with the case where the comparative sample P was administered, and that the formulations A and B showed high blood levels of the drug.

Table 2

Time	Blood Level (ng/ml)		
	Formulation A present invention	Formulation B present invention	Formulation C present invention
1	7.3	5.8	0.6
2	10.2	8.8	4.1
3	8.4	9.2	7.3
4	6.5	8.1	6.4
6	5.4	5.0	5.8

Note: all values are represented as mean (n=3)



# CITATION 2

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭63-14724

⑫ Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和63年(1988)1月21日  
 A 61 K 31/505 7252-4C  
 // A 61 K 47/00 3 3 8 G-6742-4C  
 3 4 2 G-6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 プラゾシン製剤

⑮ 特 願 昭61-158725

⑯ 出 願 昭61(1986)7月8日

⑰ 発 明 者 奈 良 武 志 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社  
 社福島研究所内  
 ⑱ 発 明 者 羽 鳥 得 夫 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会  
 社福島研究所内  
 ⑲ 発 明 者 西 宮 洋 三 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会  
 社福島研究所内  
 ⑳ 発 明 者 千 田 敏 福島県福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会  
 社福島研究所内  
 ㉑ 出 願 人 トーアエイヨー株式会 東京都中央区京橋3丁目1番2号  
 社  
 ㉒ 代 理 人 弁理士 小林 正雄 外1名

## 明 細 書

発明の名称

プラゾシン製剤

特許請求の範囲

結晶状のプラゾシンと腸溶性基剤(ただしアクリル酸系樹脂を除く)とを含有することを特徴とするプラゾシン製剤。

発明の詳細な説明

本発明は新規なプラゾシン製剤に関する。

プラゾシンは、循環器系に対する作用、すなわち末梢血管を拡張し、末梢抵抗を減少させて血圧を低下させる作用を有し、通常は塩酸塩として高血圧症の治療に用いられている。循環器系に作用する薬物の治療効果は血中濃度と密接に関連するが、塩酸プラゾシン水溶液(2mg/100ml)を人に経口投与したときの最高血中濃度(C<sub>max</sub>)は21.1ng/ml、最高血中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)は1.2時間といわれてい

る。塩酸プラゾシンは、水に難溶性の薬物で、結晶1gを溶解するのに水10g以上(20℃)が必要である。特公昭60-4188号明細書には、塩酸プラゾシンの結晶形として、水分含量が約15%以下のα体、β体、γ体及び無水物、水分含量が4%以上の水和物及び塩酸プラゾシンメタノレートが存在することが示されている。またこれらの結晶形のなかでは、他の結晶形は溶解性等に問題があることから、溶解性が比較的高いα体のみが普通錠や注射剤に使用されることが示されている。しかしα体は経時的に吸湿し、安定形である溶解性の低い水和物に転化するので、その製剤は良好な溶解性が維持されない点で問題がある。

本発明者らは、プラゾシンの溶解性を高め、生物学的利用率が改善された製剤を開発するための研究を進めた結果、プラゾシンを特定の基剤と配合することにより、溶解性の良好な製剤が得られることを見出した(特願昭60-61935号及び同60-65060号各明細書参

照)。そしてさらに研究を進めた結果、意外にも結晶状のブラゾシンを例えば塩酸塩として特定の腸溶性基剤と配合することにより、結晶形の如何にかかわらず溶解性が塩酸ブラゾシンの $\alpha$ 体よりも良好な製剤が得られることを見出した。

本発明は、結晶状のブラゾシンと腸溶性基剤(ただしアクリル酸系樹脂を除く)とを含有することを特徴とするブラゾシン製剤である。

本発明のブラゾシン製剤の特色は、製剤からのブラゾシンの溶出率が高く、消化管からの吸収も良好となり、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が大きく、生物学的利用率が改善されることにある。

ブラゾシンとしては塩酸塩が好ましいが、そのほか臭化水素酸、沃化水素酸などの無機酸の塩又は遊離塩基でもよい。塩酸ブラゾシンを用いる場合は、 $\alpha$ 体、 $\beta$ 体、 $\gamma$ 体などのいずれの結晶形でもよく、その2種以上の混合物でもよい。これらは平均粒子径100 $\mu$ 以下、特に50 $\mu$ 以下の微細粉末として用いることが好ましい。結晶状ブラゾシンと非結晶状ブラゾシンとは、

- 3 -

塩酸ブラゾシン微細粉末に、腸溶性基剤を粉末又は溶液にして添加して混合する。この際、必要に応じて非イオン性界面活性剤、賦形剤、崩壊剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を添加することができる。混合は常法により乳鉢、V型混合機、コーンミキサー等を用いて行う。なおブラゾシンと腸溶性基剤を長時間混合粉砕すると、製剤からのブラゾシンの溶解性の増大とともに血中濃度が持続する傾向が得られる。

ブラゾシンと腸溶性基剤の配合比は重量で1:0.05~50、好ましくは1:0.1~20である。腸溶性基剤の配合比がこれより低いとブラゾシンとの相互作用が弱く、溶解性の増大及び生物学的利用率の向上が充分でない。また配合比がこれより高くても格別の効果は得られず、使用量が増大するため経済的に不利である。

こうして得られた混合物をそのまま又は結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を添加して常法により細粒剤、顆粒剤、硬カプセル剤、錠剤等に行うことができる。

X線回折像及び熱的挙動が異なっている。したがってX線回折及び熱分析によつて両者を区別することができる。

塩酸ブラゾシン微細粉末は、結晶状塩酸ブラゾシンをボールミル、ジェットミル、振動ボールミル、播磨機などを用いて摩擦粉砕して得ることができる。粉砕するに際しては、例えば乳糖カルシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、タルク等を加えると、付着、凝集を減少させることができる。

本発明に用いられる腸溶性基剤は、有機糖媒から皮膜を形成する性質を有し、水に不溶であるがpH4.5以上で溶解するpH依存性の高分子物質であり、例えばシエラック、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP、信越化学社製品)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート(HPMCAS、信越化学社製品)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC、フロイント産業社製品)等があげられる。

本発明の製剤を製造するに際しては、例えば

- 4 -

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ぶどう糖、結晶セルロース、澱粉等が好ましい。また結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム等が好ましい。細粒剤及び顆粒剤を製造する場合は、結合剤を溶液又は粉末として添加し造粒することが好ましい。造粒法としては押出造粒法、破砕造粒法、乾式造粒法、転動造粒法、噴霧造粒法、流動造粒法等が用いられる。

本発明の製剤は、血中濃度の立上りがす早く、AUCは大となり、生物学的利用率が著しく改善できる。

下記例中の部は重量部を意味する。

## 実施例 1

塩酸ブラゾシン(無水体)	1部
カルボキシメチルエチルセルロース	10部
乳糖	81部
結晶セルロース	6部

前記の成分をバーチカルグラニュレータ(富士産業)に入れて混合粉末とした。この粉末に5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液40部を加えて練合し、造粒したのち乾燥して顆粒を得た。

## 実施例 2

塩酸ブラゾシン(無水体)	1部
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	5部
ツイーン80	0.25部
乳糖	86部
結晶セルロース	6部

前記の成分を実施例1と同様にして混合粉末とした。この粉末に5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液40部を加えて練合し、

- 7 -

結晶を用いて溶出試験を行つた。結晶としては平均粒子径20 $\mu$ 以下の $\alpha$ 体結晶2 $\mu$ を2号カプセルに充填したものを用いた。また実施例1、2、3で得た顆粒及び比較例で得た顆粒を32メッシュの篩で篩過したのち約200 $\mu$ ずつ2号カプセルに充填し、1カプセル中塩酸ブラゾシン2 $\mu$ を含む硬カプセル剤を造り、本発明製剤A、B、C及び比較製剤Pとした。

溶出試験は日局10「溶出試験法・第2法(回転パドル法)」に準じて行つた。すなわち容器に日局第2液200 $\mu$ 及び塩酸ブラゾシンとして20 $\mu$ 相当量の試料を入れ、37℃に保ちながら攪拌翼を用いて200rpmで攪拌し、経時的に溶出してきた塩酸ブラゾシン量をUV吸光度法により求めた。その結果を第1表に示す。本発明製剤A、B、Cからの溶出は、比較製剤P及び結晶からの溶出に比べて速やかで、溶出量も多いことが知られる。

- 9 -

造粒したのち乾燥して顆粒を得た。

## 実施例 3

塩酸ブラゾシン(無水体)	1部
乳糖	83部
結晶セルロース	6部

前記の成分を混合機に入れて混合粉末とした。この粉末にエタノールに溶解したヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート10部を加えて練合し、造粒したのち乾燥して顆粒を得た。

## 比較例

塩酸ブラゾシン(無水体)	1部
乳糖	90部
結晶セルロース	4部
カルボキシメチルセルロース	3部

前記の成分の混合粉末に5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液40部を加えて練合し、押出し造粒機で造粒したのち乾燥して顆粒を得た。

## 試験例 1

本発明の製剤、比較製剤及び塩酸ブラゾシン

- 8 -

第 1 表

時間 (分)	溶 出 量 ( $\mu$ g/ $\mu$ l)				$\alpha$ 体
	本発明製剤 A	本発明製剤 B	本発明製剤 C	比較製剤 P	
5	86	59	79	39	21
10	84	61	74	39	23
30	84	61	73	34	29
60	81	60	71	35	33

## 試験例 2

本発明製剤A、B及び比較製剤Pを体重10kg前後のビーグル犬に1頭当たり塩酸ブラゾシンとして2 $\mu$ 相当量を経口投与し、血漿中濃度( $\mu$ g/ $\mu$ l)を高速液体クロマトグラフィ法により求めた。その結果を第2表に示す。この結果から、本発明製剤A、Bを投与したときのブラゾシンの大血漿中濃度は、比較製剤Pに比べて速

- 10 -

やかに上昇し、高い血漿中濃度を示すことが知られる。

第 2 表

時間	血 漿 中 濃 度 (ng/ml)		
	本発明製剤 A	本発明製剤 B	比較製剤 P
1	2.3	5.8	0.6
2	10.2	8.8	4.1
3	8.4	9.2	7.3
4	6.5	8.1	6.4
6	5.4	5.0	5.8

注：数値は3頭の平均値

出願人 トーアエイヨー株式会社

代理人 弁護士 小林 正 雄  
外1名

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-014724

(43)Date of publication of application : 21.01.1988

(51)Int.Cl. A61K 31/505

// A61K 47/00

A61K 47/00

(21)Application number : 61-158725

(71)Applicant : TOOA EIYOO KK

(22)Date of filing : 08.07.1986

(72)Inventor : NARA TAKESHI  
HATORI TOKUO  
NISHINOMIYA YOZO  
SENDA SATOSHI

### (54) PRAZOSIN PREPARATION

#### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To provide the titled preparation containing crystalline prazosin and an enteric base (excluding acrylic resin).

**CONSTITUTION:** The objective prazosin preparation can be produced by mixing crystalline prazosin (e.g. hydrochloride: the crystal form of the compound may be  $\alpha$ -,  $\beta$ - or  $\gamma$ -form, etc., or their mixture; preferably fine powder with an average particle diameter of  $\leq 100 \mu$ , especially  $\leq 30 \mu$ ) and an enteric base (a pH- dependent polymeric substance capable of forming a film from an organic solvent, insoluble in water and soluble at  $\geq 4.5$  pH: e.g. cellulose acetate phthalate, shellac, etc.) at a weight ratio of 1:(0.05W50) and, if necessary, further mixing with a nonionic surfactant, excipient, disintegrant, colorant, etc. The dissolution rate of prazosin from the preparation is high and the released prazosin can be easily absorbed through digestive tracts. Prazosin is active to circulatory system (dilates peripheral vessel, decreases peripheral flow resistance and lowers pressure level) and is useful as a remedy for hypertension.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]